

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

**Eficacia clínica de la combinación Salbutamol – Bromuro de Ipratropio
inhalados comparado con Salbutamol inhalado en crisis moderada de
asma bronquial en niños**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Nombera Mujica, José Antonio

Asesor:

Nombera Lossio, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8948-3990>

TRUJILLO – PERU

2024

Eficacia clínica de la combinación Salbutamol – Bromuro de Ipratropio inhalados comparado con Salbutamol inhalado en crisis moderada de asma bronquial en niños

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%	6%	2%	6%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
2	www.coursehero.com Fuente de Internet	2%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, JOSE ANTONIO NOMBERA LOSSIO, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "EFICACIA CLÍNICA DE LA COMBINACIÓN SALBUTAMOL - BROMURO DE IPRATROPIO INHALADOS COMPARADO CON SALBUTAMOL INHALADO EN CRISIS MODERADA DE ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS", autor JOSE ANTONIO NOMBERA MUJICA, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 5 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 16 de agosto de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "EFICACIA CLÍNICA DE LA COMBINACIÓN SALBUTAMOL - BROMURO DE IPRATROPIO INHALADOS COMPARADO CON SALBUTAMOL INHALADO EN CRISIS MODERADA DE ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 22 de agosto de 2024

FIRMA DEL ASESOR

NOMBERA LOSSIO, JOSE A.

DNI: 16418336

FIRMA DEL AUTOR

NOMBERA MUJICA, JOSE A.

DNI: 4656922

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8948-3990>

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Eficacia clínica de la inhalación de Salbutamol combinado con Bromuro de Ipratropio comparado con salbutamol solo en niños con crisis moderada de asma en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2024-2025.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Educación en ciencias de la salud.

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Analítica

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Experimental

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO DE INVESTIGACION

5.1. Autor: José Antonio Nombera Mujica.

5.2. Asesor: José Antonio Nombera Lossio.

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTE EL PROYECTO

Servicio de emergencia pediátrica del Hospital Regional Docente de Trujillo

7. DURACION

Desde el 1 de marzo de 2024 – 31 de setiembre de 2025.

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO

El asma, una enfermedad con una alta prevalencia tanto a nivel nacional como internacional, está influenciada por diversos factores que contribuyen a su patogénesis, como la predisposición genética, los factores ambientales y los cambios epigenéticos.

Aunque existen numerosos tratamientos disponibles para su manejo, muchas personas con asma no logran controlar la enfermedad incluso con el uso de broncodilatadores inhalados, como los son el Salbutamol y Bromuro de ipratropio, y terapia con corticosteroides. Estas personas corren un mayor riesgo de experimentar exacerbaciones asmáticas y enfrentar complicaciones graves, incluida la muerte.

Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento del asma es alcanzar de forma eficaz un control clínico adecuado y reducir los riesgos futuros para el paciente. Es en este contexto que se lleva a cabo el presente estudio, con el propósito de desarrollar un nuevo enfoque terapéutico que mejore significativamente la calidad de vida de los niños afectados por esta enfermedad.

Palabras Claves (DeCS/MeSH): Asma, Combinación Albuterol e Ipratropio, Niño.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia clínica del tratamiento combinado de salbutamol y bromuro de ipratropio inhalados en comparación con el salbutamol inhalado en el manejo de crisis moderada de asma bronquial en niños de 5 a 15 años, atendidos en el servicio de emergencia de Pediatría del HRDT de abril 2024 a marzo 2025?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En un estudio realizado por Naeem y sus colegas en 2013, se comparó la eficacia de la combinación de salbutamol y bromuro de ipratropio inhalados con el uso de salbutamol inhalado solo en 200 niños de entre 6 y 9 años que presentaban crisis asmática severa. Aunque la combinación de medicamentos no demostró ser superior al uso exclusivo de salbutamol, se observó que la administración conjunta de estos fármacos se asoció con una significativa reducción en el score clínico (29).

En un metaanálisis llevado a cabo por Castro Rodríguez y su equipo, se encontró que la administración precoz de anticolinérgicos inhalados junto con b2-agonistas resultó en una disminución del 30% en las tasas de admisión hospitalaria tanto para niños como para adultos. Además, se observó que los agentes anticolinérgicos fueron particularmente beneficiosos en pacientes con obstrucción moderada y severa, ya que estos presentaron una tasa de admisión hospitalaria del 30% solamente. Este enfoque terapéutico combinado no solo redujo de manera significativa el número de hospitalizaciones, sino que también mejoró los valores espirométricos en niños, adolescentes y adultos (30).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El asma una de las crónicas de alta prevalencia en niños a nivel mundial. Dentro de las enfermedades de la infancia globalmente el asma es una de las más frecuentes e importantes. Las exacerbaciones asmáticas generan más de 1.8 millones de visitas a departamentos de emergencia anualmente, siendo su prevalencia en niños (9.5%) mayor que en adultos (7.7%). En nuestro país, el asma bronquial afecta al 15% de los niños.

Aunque el tratamiento del asma ha sido objeto de numerosos estudios, lo que ha permitido establecer protocolos de manejo bien definidos, los costos asociados a esta enfermedad continúan en aumento. Esto se manifiesta en un incremento en las hospitalizaciones diarias y en el precio de los medicamentos, entre otros factores. El costo del asma varía según la severidad y la eficacia en la prevención y control de las exacerbaciones,

siendo los pacientes asmáticos consumidores significativos de recursos sanitarios.

Dada la situación de país en vías de desarrollo como el Perú, el elevado costo médico y social del asma subraya la urgencia de implementar proyectos que demuestren cómo ciertos esquemas de tratamiento pueden mejorar los costos directos e indirectos asociados a esta enfermedad. La aparente ausencia de efectos secundarios, la seguridad y la facilidad de administración de ciertos medicamentos son aspectos cruciales a considerar en la evaluación de su aplicabilidad.

Este estudio no solo busca incentivar a la comunidad científica para que realice nuevas investigaciones orientadas a reunir evidencia sólida sobre la eficacia de estos esquemas de tratamiento, sino también a mejorar las pautas de práctica clínica y los protocolos de atención. Asimismo, busca educar a la población en general y fomentar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos que mejoren la calidad de vida de los niños afectados por esta enfermedad.

5. OBJETIVOS

General:

Evaluar la eficacia clínica del tratamiento combinado de Salbutamol y Bromuro de Ipratropio en contraposición al uso exclusivo de Salbutamol inhalado en el manejo de niños con ataques moderados de Asma, evaluados en la emergencia de Pediatría-HRDT entre abril 2024 hasta marzo del 2025.

Específico:

- Evaluar la respuesta clínica en pacientes con exacerbaciones moderadas de asma, que son tratados con inhalaciones de Salbutamol/ Bromuro de Ipratropio combinado.
- Evaluar la respuesta clínica en pacientes con exacerbaciones moderadas de asma, que son tratados con inhalaciones de Salbutamol.

- Determinar si existe una diferencia significativa en la respuesta clínica entre niños con crisis moderada de asma que son tratados con inhalaciones de Salbutamol/ Bromuro de Ipratropio combinado comparándolos con los que son inhalados con Salbutamol solo.
- Valorar si existe diferencia significativa en el tiempo de permanencia en emergencia entre quienes son inhalados con Salbutamol/Bromuro de Ipratropio combinado comparándolos con los inhalados con Salbutamol solo.
- Comparar los efectos adversos asociados a la inhalación de Salbutamol/Bromuro de Ipratropio versus inhalaciones de Salbutamol solo en pacientes con crisis moderada de asma bronquial.

6. MARCO TEORICO

Definición:

De las enfermedades crónicas en la edad pediátrica, el asma es sin duda una de las que tiene alta tasa de prevalencia a nivel global. Las exacerbaciones o crisis tienen como características tos seca y persistente, silbidos audibles en el pecho y dificultad para respirar, estos tienen su origen en la obstrucción de vía aérea e hiperreactividad bronquial (1). Globalmente, cerca de 300 millones de personas tienen diagnóstico de asma, con alrededor de 6.4 millones de niños y adolescentes afectados solo en los Estados Unidos (2). Este síndrome, que muestra una marcada heterogeneidad, afecta a ambos sexos, aunque la incidencia es mayor en pacientes varones 13 años o menos mientras que en la adultez predomina en el sexo femenino (3).

El estudio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ha revelado que las tasas más altas de asma per cápita se encuentran en países de habla inglesa y en América Latina, mientras que en África y el Mediterráneo el asma tiende a ser menos reconocida pero más grave (4). En los países menos desarrollados, las sibilancias no se asocian comúnmente con el asma, lo que conduce a un tratamiento subóptimo y a un fenómeno global de subestimación de la enfermedad.

Los hábitos nocivos familiares, las condiciones genéticas, y los factores socioculturales y ambientales continúan siendo causas directas en el desarrollo del asma. La exposición al humo de cigarrillo es un factor de riesgo modificable prevalente, con el tabaquismo pasivo y el tabaquismo materno fuertemente relacionados con la presencia de sibilancias o posterior desarrollo de asma (5).

En la patogenia del asma se ha descrito un aumento del tono del músculo liso y la hipersecreción de moco, posiblemente como resultado de una elevada actividad colinérgica. La acetilcolina, sintetizada por la enzima acetiltransferasa de las células epiteliales de la vía aérea, desencadena un efecto inflamatorio con la subsecuente liberación de citoquinas (6). Además, el asma se caracteriza patológicamente por cambios estructurales en las vías respiratorias, conocidos como remodelamiento bronquial, los cuales se asocian con peores resultados clínicos a largo plazo y se atribuyen a la inflamación eosinofílica. Sin embargo, estudios in vitro sugieren que las fuerzas mecánicas de compresión durante la broncoconstricción pueden inducir la remodelación de manera independiente de la inflamación (7).

El asma tiene una base hereditaria, con hijos de padres asmáticos que presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Aunque se ha avanzado en la comprensión de la genética del asma, aún existe incertidumbre sobre las interacciones entre los genes y el ambiente, lo que dificulta la predicción precisa del curso de la enfermedad, especialmente en la infancia (8, 9). La exposición temprana a diversos alérgenos, junto con la predisposición genética, aumenta el riesgo de sensibilización y desencadenantes de crisis asmáticas en niños diagnosticados con asma (10). Además, se ha observado una estrecha relación entre el asma y la atopia, influenciada por antecedentes familiares, personales e infecciones virales, como el rinovirus, en una etapa temprana de la vida (11).

La prevalencia del asma ha experimentado un marcado aumento en las últimas décadas, reflejando cambios en la exposición ambiental y los estilos de vida modernos (12). Los niños en edad preescolar que padecen asma enfrentan limitaciones en su vida diaria debido a la fatiga y la reducción de la actividad, lo que afecta su desarrollo y su interacción social. Sin embargo, muchos de estos niños no reciben un diagnóstico definitivo debido a las dificultades para diagnosticar la enfermedad a una edad temprana.

Los síntomas del asma son inespecíficos y pueden pasar desapercibidos, lo que dificulta el diagnóstico. En aquellos mayores de 5 años, el diagnóstico está determinado por la evaluación de la función pulmonar que es la espirometría forzada, pre y post broncodilatación; estas evalúan la limitación obstructiva al flujo del aire en las vías aéreas y su respuesta al salbutamol. Además, se considera el control del asma como un aspecto crucial para reducir las manifestaciones de la enfermedad y prevenir riesgos futuros, como exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar (13, 14, 15). Sin embargo, la falta de adherencia al tratamiento es una razón importante para que las exacerbaciones se incrementen en frecuencia, mientras que una buena adherencia está relacionada con un menor riesgo de estos episodios (16).

Las exacerbaciones de asma representan más de 1.8 millones de visitas al departamento de emergencia al año, siendo más prevalentes en niños (9.5%) que en adultos (7.7%) (17). Una exacerbación de asma, también conocida como crisis asmática, es una condición pediátrica muy común definida por un aumento agudo o subagudo de los síntomas del asma, acompañado de obstrucción de las vías respiratorias. Aunque se cuentan con medicamentos eficaces para lograr su control y existen guías de práctica clínica basadas en evidencia muy completas, las exacerbaciones continúan imponiendo una considerable morbilidad (18).

La alta morbilidad y mortalidad asociada con el asma se relaciona principalmente con las exacerbaciones, siendo las causas más comunes

las infecciones del tracto respiratorio, alérgenos ambientales, contaminación y estrés (19).

Se ha implicado que las infecciones virales son responsables de la mayoría (> 80%) de las exacerbaciones de asma en niños, siendo el rinovirus el más comúnmente identificado en las exacerbaciones de asma inducidas por virus en niños de 2 a 17 años. Además, la exposición a alérgenos puede desencadenar exacerbaciones en niños con asma atópica, y se cree que las infecciones virales y la exposición a alérgenos tienen efectos sinérgicos en estas exacerbaciones. Otros factores de riesgo incluyen raza no blanca, edad más temprana, temporada, aire exterior y contaminación (20).

A pesar del tratamiento con broncodilatadores inhalados y corticosteroides, muchas personas con asma no logran controlar la enfermedad adecuadamente. Aquellos con asma no controlada tienen un mayor riesgo de exacerbaciones y muerte (21). Aproximadamente el 40% de los pacientes continúan experimentando síntomas y exacerbaciones a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados, ya sea solos o en combinación con un b2-agonista de acción prolongada. Estas exacerbaciones frecuentes contribuyen a los altos costos de tratamiento y aumentan el riesgo de asma persistente en niños, por lo que la reducción de la tasa de exacerbaciones y el control del asma son objetivos clave del tratamiento, especialmente en esta población (22).

El tratamiento de una exacerbación de asma depende de su gravedad y requiere una evaluación inicial de la condición clínica del paciente. Esto incluye la identificación de factores de riesgo, signos y síntomas que representen una amenaza para la vida, y mediciones objetivas de la obstrucción de las vías respiratorias, como FEV1 o PEF, para evaluar el intercambio de gases. Luego, se evalúa la respuesta al tratamiento, comparando los cambios en el VEF1 o PEF con los valores iniciales y determinando la necesidad de otros estudios diagnósticos (23).

Los glucocorticoides administrados vía inhalatoria se han constituido como la primera línea en el manejo del asma, pero muchos pacientes no responden adecuadamente a este régimen. Los glucocorticoides inhalados combinados con b2-agonistas de larga acción puede mejorar el control del asma en niños, aunque su uso está asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones de asma fatales. Por lo tanto, se necesitan opciones terapéuticas alternativas para el tratamiento del broncoespasmo (24).

Existen anticolinérgicos, como el bromuro de ipratropio, que se utiliza en el tratamiento del asma desde hace años. Aunque se consideran menos eficaces que los b2-agonistas de acción corta, tienen la ventaja de tener relativamente pocos efectos adversos. Estos fármacos bloquean los receptores de acetilcolina muscarínicos y pueden proporcionar una broncodilatación adicional, lo que los convierte en una opción terapéutica prometedora para el manejo del asma, especialmente en combinación con b2-agonistas (25).

El bromuro de tiotropio, un potente antagonista muscarínico de acción prolongada inhalado, ha demostrado efectos broncodilatadores sostenidos durante 24 horas. Su uso en asociación con b2-agonistas y corticosteroides vía inhalatoria puede mejorar significativamente el control del asma y reducir la frecuencia de exacerbaciones (26).

Se han realizado estudios y revisiones sistemáticas que respaldan el uso de anticolinérgicos inhalados en combinación con b2-agonistas para reducir las admisiones hospitalarias y mejorar los resultados clínicos en pacientes con exacerbaciones de asma (27, 28, 29, 30).

En resumen, el tratamiento de las exacerbaciones de asma requiere una evaluación cuidadosa de la gravedad y una combinación apropiada de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios para mejorar los síntomas, prevenir complicaciones y reducir la necesidad de hospitalización.

7. HIPOTESIS

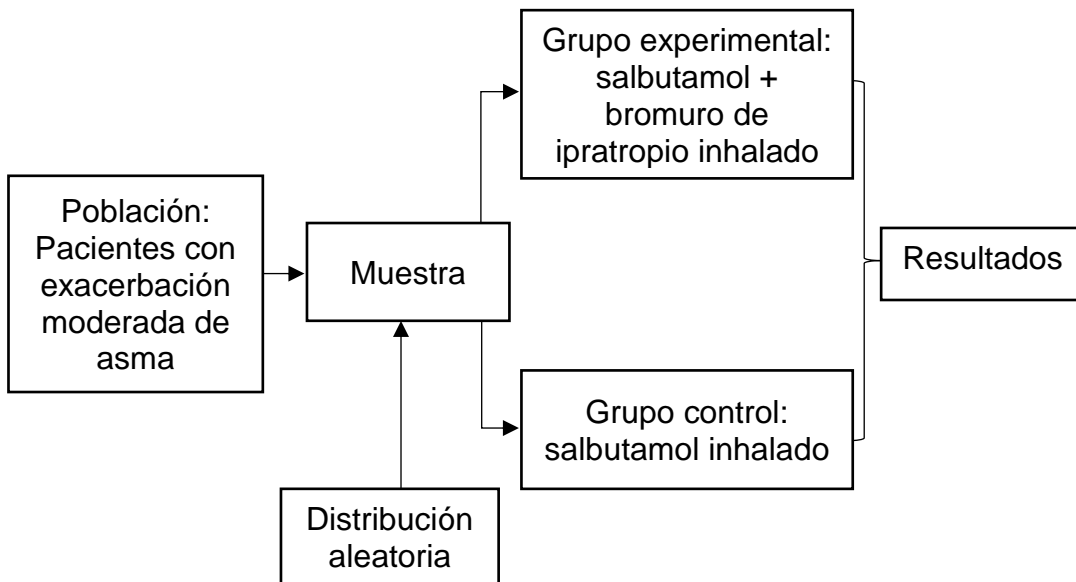
Hipótesis nula (Ho): No existe diferencia en la eficacia clínica entre la terapia combinada de salbutamol y bromuro de ipratropio inhalado y salbutamol inhalado solo en niños con crisis asmática moderada.

Hipótesis alternativa (Ha): La terapia combinada de salbutamol con bromuro de ipratropio inhalado es más eficaz que el tratamiento únicamente con salbutamol inhalado en casos de crisis asmática moderada en niños.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio:

- Experimental
- Prospectivo
- Controlado
- Aleatorizado
- Doble ciego



b. Población, muestra y muestreo:

Población: compuesta por todos los pacientes admitidos en la emergencia pediátrica del Hospital Regional Docente de Trujillo con diagnóstico de exacerbación moderada de Asma entre el 1 de abril del 2024 y 31 de marzo del 2025.

Muestra

- Unidad de análisis: Estará constituida por cada paciente que sea admitido en el servicio de emergencia pediátrica del Hospital Regional Docente de Trujillo con el diagnóstico de crisis moderada de asma bronquial y que cumpla con los criterios de selección previamente establecidos.
- Unidad de muestreo: Pacientes con diagnóstico de asma bronquial moderada que sean atendidos en la emergencia de pediatría en el periodo de estudio. Se empleará el muestreo probabilístico aleatorio simple para seleccionar a los pacientes que formarán parte de la muestra.
- Tamaño muestral: Para el cálculo del tamaño muestral, se utilizó la fórmula para estudios comparativos con variables numéricas. El estudio tomado como referencia fue el de Iramain R, et al (29) donde se encontró que la frecuencia de internamiento fue menor en el grupo salbutamol más ipratropio comparado con salbutamol solo (18.4% vs 43.8% respectivamente). Se usó el paquete estadístico EPIDAT para cálculo de la muestra para prueba de hipótesis con muestras independientes en base a la diferencia de proporciones.

Donde:

- n_0 = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = 1.96 valor de la distribución normal estandarizada para el nivel de significancia de $1-\alpha$ (95%)
- Z_{β} = 1.64. valor de la distribución normal estandarizada para el error β = 20%, potencia de la prueba en 80%.
- P_1 : proporción de pacientes internados en el grupo con la intervención= 18.4%
- P_2 : Proporción de pacientes hospitalizados en el grupo sin la intervención 43.8%.

Comparación de muestras independientes:

Tamaño muestral: proporciones esperadas	
Población 1	18.4%
Población 2	43.8 %
Razón entre los tamaños muestrales	1.00
Nivel de confianza	95.0%
Potencia de la prueba	80%
Grupo intervención (A)	51
Grupo control (B)	51
Total	102

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con asma.
- Pacientes con una puntuación entre 4 y 7 en el PRAM (Anexo1).
- Edad: entre 5 y 15 años.
- Pacientes cuya crisis no haya superado las 24 horas de duración.

Criterios de exclusión

- Antecedente de nacimiento prematuro, uso de ventilación mecánica, intubación traqueal o displasia broncopulmonar.
- Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular crónica:
- Cardiopatía congénita.
- Displasia broncopulmonar
- Parálisis Cerebral Infantil.
- Fibrosis Quística
- Pacientes con antecedentes de enfermedades infecciosas pulmonares crónicas o recurrentes:
- Inmunosupresión
- Bronquiectasias.

- Malformaciones congénitas pulmonares.
- Pacientes que recibieron salbutamol, bromuro de ipratropio, corticoides sistémicos o inhalados 24 horas antes del ingreso al estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que durante el estudio presenten:
- Necesidad de tratamiento broncodilatador diferente al protocolo.
- Evolución desfavorable con ingreso a UCI.
- Negativa de los padres o tutores a continuar en el estudio.

c. Operacionalización de las variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
<p>Variable Independiente</p> <p>Salbutamol + Bromuro de Ipratropio inhalado</p>	Categórica	Nominal
Salbutamol inhalado	Categórica	Nominal
<p>Variable Dependiente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Score clínico • Saturación de oxígeno • Hospitalización • Efecto colateral 	<p>Numérica – Continua</p> <p>Numérica – Continua</p> <p>Numérica – Continua</p> <p>Categórica</p>	<p>De Razón o Tasa</p> <p>De Razón o Tasa</p> <p>De Razón o Tasa</p> <p>Nominal</p>

- ASMA:
Para los propósitos de este estudio, se adoptará la definición de diagnóstico de asma proporcionada por la European Respiratory Society -Task Force (30) para pacientes de 5 a 16 años. Según esta definición, el asma se caracteriza por síntomas como sibilancias, tos y dificultad respiratoria, con énfasis en la recurrencia de episodios de sibilancias o la detección de sibilancias durante la auscultación como el síntoma más significativo.

- CRISIS MODERADA
Para evaluar la gravedad del episodio agudo, se empleará el Pediatric Respiratory Assessment Measure (PRAM) (31), un método sencillo y de fácil aplicación para determinar la severidad de la crisis asmática en niños. Este método proporciona una estimación bastante precisa de la necesidad de hospitalización y también permite incorporar los valores de SaO₂ medidos con un pulsioxímetro.
Un puntaje entre 4 y 7 indica una crisis moderada. (Ver Anexo).

- EFICACIA CLINICA
Se define como el puntaje obtenido después de la aplicación del tratamiento con Salbutamol y Bromuro de ipratropio, considerándose eficaz si el puntaje de PRAM es menor a 4 puntos después de la terapia.

- SATURACION DE OXIGENO
Esta variable se mide con el niño sentado, directamente mediante un pulsioxímetro, 3 minutos después de la primera medición del porcentaje de saturación.

- EFECTOS SECUNDARIOS
Serán considerados los efectos colaterales al tratamiento médico, incluyendo vómitos, náuseas, temblores y taquicardia. La presencia de efectos secundarios se contabilizará como 1 y su ausencia como 0. Se

calculará la frecuencia de cada efecto secundario en ambos grupos (tratamiento y control), comparándose su valores absolutos y relativos.

- **MEJORA Y FRACASO**

- Mejora: Se considera si, al finalizar el tratamiento con cualquiera de los dos esquemas, la valoración del PRAM es menor a 4.
- Fracaso: Se considera si, al finalizar el tratamiento con cualquiera de los dos esquemas, la valoración del PRAM es igual o mayor a 4.

- **ABANDONO**

Se refiere a aquel paciente que abandona voluntariamente el estudio o que muestra un empeoramiento y requiere hospitalización o ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Estos pacientes también serán incluidos en el análisis estadístico bajo la modalidad de intención de tratar

d. Procedimientos y técnicas:

- Los pacientes que cumplan con los criterios de selección mencionados serán considerados por el equipo investigador para participar en el estudio. Se obtendrá el consentimiento informado de los tutores legales del niño (padres o apoderados), después de una haberles explicado los objetivos del estudio. Se realizará una evaluación inicial de la magnitud de dificultad para respirar aplicando el score de PRAM y la saturación de oxígeno
- Se realizará la asignación aleatoria de los pacientes a uno de los dos grupos de estudio utilizando balotas colocadas dentro de un ánfora (muestreo aleatorio simple), llevada a cabo por personal que no participa en la investigación. Ambos grupos se asignarán de modo siguiente:
 - Grupo intervención (A): recibirán salbutamol más bromuro de ipratropio (SALBUTRAL AC®) inhalado, ambos

combinados en el mismo recipiente, que contienen salbutamol 100 ug / puff e ipratropio 20 ug / puff.

- Grupo control (B): recibirán salbutamol (SALBUTRAL®) inhalado, que contiene salbutamol 100 ug / puff.
- Los medicamentos serán codificados (establecido previamente para cada medicamento), el código de cada medicamento se guardará en sobres cerrados que se abrirán al finalizar el estudio, y enmascarados (cada medicamento estará forrado con cinta de las mismas características que oculte su identificación).
- Los fármacos en cada grupo serán administrados por enfermeras quienes previamente han sido estandarizadas en la técnica inhalatoria. Estos profesionales no tendrán conocimiento acerca de qué están administrando ni a que grupo pertenece el paciente.
- La dosis a administrar será la misma en cada grupo: 2 puffs cada 10 minutos durante 2 horas mediante una aerocámara valvulada. La enfermera estará entrenada previamente en la técnica inhalatoria con la aerocámara.
- Después de la administración de los medicamentos, se realizará una evaluación a los 60 y 120 minutos. Los parámetros a evaluar serán el score de PRAM, porcentaje de la saturación de oxígeno y lapso de tiempo que el paciente permanece en emergencia hasta que es dado de alta, también se registrarán los efectos secundarios.
- La evaluación de cada paciente será realizada por un miembro del equipo de investigación quien desconocerá el medicamento al que ha sido asignado cada paciente.
- Los datos y variables se codificarán e introducirán en un archivo del programa R para su procesamiento.

e. Plan de análisis de datos:

Para la recolección de la información durante el desarrollo del estudio se diseñará un formato Ad-hoc.

La información obtenida será procesada utilizando el paquete estadístico R de uso libre. Los resultados se tabularán en tablas bivariantes a nivel de frecuencias, promedios y desviación estándar. Para explicar la evolución temporal de las variables se diseñarán gráficos de línea.

Para las variables numéricas (promedio de saturación de oxígeno, puntaje en el score PRAM y tiempo de permanencia en emergencia de ambos grupos de tratamiento), se aplicará la prueba T-student para promedios, si $p < 0.05$ habrá una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, en caso contrario se aceptará la hipótesis nula de no diferencia.

La prueba Chi cuadrado, será empleada para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre proporciones de pacientes según presencia de efectos colaterales.

f. Aspecto ético:

El código de Nuremberg en uno de sus párrafos menciona que son abrumadoras las pruebas que demuestran que algunos tipos de experimentos médicos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de límites bien definidos, satisfacen generalmente la ética de la profesión médica. Los protagonistas de la práctica de experimentos en humanos justifican sus puntos de vista basándose en que tales experimentos dan resultados provechosos para la sociedad, que no pueden ser procurados mediante otros métodos de estudio. (31).

Sumado lo anterior sumado a nuestro conocimiento de la Declaración de Helsinki y el Reporte de Belmont; los cuales buscan la seguridad del paciente como ser humano cuando es parte de una investigación médica nos incitan a cumplir con principios éticos de la medicina tales como: Beneficencia, No Maleficencia, Justicia, y Respeto por la Autonomía innata a cada ser. El carácter del presente trabajo de investigación es eminentemente científico, por tanto, los datos de cada paciente se mantendrán con discreción, para evitar la divulgación y especulación pública de los resultados individuales inherentes a cada paciente (32).

Para asegurar el conocimiento y la participación voluntaria de los pacientes en el estudio de investigación, inicialmente se informará a los responsables del paciente (progenitores o tutores legales) acerca del estudio, objetivos, riesgos y beneficios. Esta información se proporcionará de manera clara y detallada y adaptada al nivel cultural de los responsables. Una vez aceptada la participación y cumplidos los criterios de inclusión, el responsable del niño (padre o tutor) firmará el consentimiento informado.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Persona Responsable	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBR	OCTUBRE	NOVIEMBRE
1	Planificación y proyecto	Investigador	X	X							
2	Presentación y aprobación	Investigador			X						
3	Recolección de la información	Investigador				X	X	X	X	X	X
4	Procesamiento y análisis de datos	Investigador									
5	Elaboración informe final	Investigador									
Actividades por mes											

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Materiales	Cantidad	Costo por unidad (soles)	Costo total (soles)
Papel bond A4 (cien)	10	15	150
Impresiones (por paciente)	8	0.15	60
Lapicero azul Pilot tinta seca de 0.7 mm	10	1.5	15
Internet	1	100	1500
Viveres	3000	20	12000
Transporte	3000	1.5	4500
Recurso humano: residente de pediatría	2	Atención de residente en emergencia del HRDT	0

11. BIBLIOGRAFIA

1. Martin J, Townshend J, Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022 Apr;6(1): e001277.
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 feb;42(1):5-15. doi: 10.1007/s00281-020-00785-1. Epub 2020 Feb 4.
3. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 17;30(162):210067.
4. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):6.
5. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):854-866.
6. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, Davies DE, Howarth PH. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):2006-15.
7. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 24;144: w14036.
8. Brewczyński PZ, Brodziak A. Have recent investigations into remission from childhood asthma helped in understanding the pathogenesis of this disease? *Med Sci Monit*. 2015 feb 21; 21:570-5.
9. Saadeh R, Klaunig J. Children's Inter-Individual Variability and Asthma Development. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015 oct;9(4):456-67.
10. Custovic A, de Moira AP, Murray CS, Simpson A. Environmental influences on childhood asthma: Allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023 feb;34(2): e13915.
11. Di Cicco M, D'Elios S, Peroni DG, Comberiati P. The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;20(2):131-137.
12. Baena-Cagnani CE, Badellino HA. Diagnosis of allergy and asthma in childhood. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):71-7.

13. Vidal GA. Cuestionarios de control de asma pediátrica y calidad de vida. *Rev. Chil Pediatr.* [Internet]. 2014 jun [citado 2021 Sep 22]; 85(3): 359-366.
14. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014 jul 17; 24:14023.
15. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019 Apr;68(2):150-157.
16. Cooper DD, Welch JL. Should children with acute asthma exacerbation receive inhaled anticholinergics? *Ann Emerg Med.* 2015 Jan;65(1):83-4.
17. Fu LS, Tsai MC. Asthma exacerbation in children: a practical review. *Pediatr Neonatol.* 2014 Apr;55(2):83-91.
18. de Benedictis FM, Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev.* 2016 Mar;25(139):41-7. doi: 10.1183/16000617.0082-2015. PMID: 26929420; PMCID: PMC9487667.
19. Navanandan N, Hatoun J, Celedón JC, Liu AH. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children: Blueprint for Today and Tomorrow. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 jul;9(7):2619-2626. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.039. Epub 2021 apr 5.
20. Slater MG, Pavord ID, Shaw DE. Step 4: stick or twist? A review of asthma therapy. *BMJ Open Respir Res.* 2016 Sep 5;3(1): e000143.
21. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szeffler SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Avis M, Unseld A, Engel M, Boner AL. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):441-450.e8.
22. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 jul-Aug;5(4):918-927.
23. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005 Sep;60(9):740-6.
24. Huang J, Chen Y, Long Z, Zhou X, Shu J. Clinical efficacy of tiotropium in children with asthma. *Pak J Med Sci.* 2016 Mar-Apr;32(2):462-5.

25. Pizzichini MM, Kerstjens HA, Pizzichini E. Current role of anticholinergic drugs in the treatment of asthma: key messages for clinical practice. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(11):859-66.
26. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010 Apr 1;362(13):1169-71.
27. Memon BN, Parkash A, Ahmed Khan KM, Gowa MA, Bai C. Response to nebulized salbutamol versus combination with ipratropium bromide in children with acute severe asthma. *J Pak Med Assoc.* 2016 Mar;66(3):243-6. PMID: 26968269.
28. Koumbourlis AC, Mastropietro C. Continuous Inhalation of Ipratropium Bromide for Acute Asthma Refractory to β 2-agonist Treatment. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015 Jan-Feb;20(1):66-9.
29. Iramain R, López-Herce J, Coronel J, Spitters C, Guggiari J, Bogado N. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children. *J Asthma.* 2011 Apr;48(3):298-303. doi: 10.3109/02770903.2011.555037. Epub 2011 Feb 21.
30. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CCM, Lex C, Lo DKH, Lucas JS, Midulla F, Mozun R, Piacentini G, Rigau D, Rottier B, Thomas M, Tonia T, Usemann J, Yilmaz O, Zacharasiewicz A, Moeller A. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J.* 2021 Apr 19:2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020. Epub ahead of print.
31. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CCM, Lex C, Lo DKH, Lucas JS, Midulla F, Mozun R, Piacentini G, Rigau D, Rottier B, Thomas M, Tonia T, Usemann J, Yilmaz O, Zacharasiewicz A, Moeller A. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J.* 2021 Apr 19:2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020. Epub ahead of print.
32. Rancich A., Gelp J. Analisis De Los Principios Éticos En Juramentos Médicos Utilizados En Las Facultades De Medicina De La Argentina En Relación Al Hipocrático. *Principios Éticos Y Juramentos Médicos, Medicina.* Volumen 58, Número 02. 1998. Buenos Aires. DISPONIBLE EN URL: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol58->

8/2/juramentosmedicos.htm Instituto nacional de Salud (Perú).
Reglamento de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud: Perú, 2007:23-28,
38-39

12. ANEXOS

- ANEXO 1

Score de PRAM		
Criterios	Descripción	Score
Saturación de oxígeno	≥ 95%	0
	92-94%	1
	< 92%	2
Retracción supraesternal	Ausente	0
	Presente	2
Contracción del músculo escaleno	Ausente	0
	Presente	2
Entrada de aire	Normal	0
	Disminuido en base	1
	Disminuido en ápex y base	2
	Mínimo o ausente	3
Sibilantes	Ausente	0
	Solo espiratorio	1
	Inspiratorio (± espiratorio)	2
	Audible con estetoscopio o silencio torácico (mínimo o sin entrada de aire)	3
Score de PRAM: (max. 12)		

Score	0-3	4-7	8-12
Severidad	Leve	Moderado	Severo

● **ANEXO 2:** Ficha de recolección de datos

N° H.C.:

Código:

I. Anamnesis

a. Filiación:

- ✓ Nombres y apellidos:
- ✓ Fecha de nacimiento y Edad:
- ✓ Sexo:
- ✓ Procedencia:
- ✓ Nombre del padre o apoderado:
- ✓ Nombre del informante:

b. Modo y estilo de vida:

c. Antecedentes patológicos:

d. Antecedentes familiares:

e. Síntomas o Molestias que le preocupan:

f. Descripción de la molestia y tiempo de enfermedad:

II. Examen físico: (se ingresará el promedio de cada valoración después de tomado el basal)

ITEM	Ingreso	30 minutos	60 minutos	90 minutos
Puntaje según escala de PRAM				
Saturación de oxígeno				

III. HOSPITALIZACION: SI:NO:

IV. COMPLICACIONES:

a. Tipo de complicación: (mencionarla)

- **ANEXO 3: Consentimiento informado**

Yo,.....
....., identificado(a) con el DNI N.º, declaro libre y voluntariamente que acepto la participación de mi menor hijo(a), identificado con DNI N.º....., del presente estudio de investigación titulado EFICACIA CLÍNICA DE LA COMBINACION SALBUTAMOL-BROMURO DE IPRATROPIO INHALADO COMPARADO CON SALBUTAMOL INHALADO EN NIÑOS CON CRISIS MODERADA DE ASMA BRONQUIAL Hospital Regional Docente de Trujillo: 2021-2022, a realizarse en la durante el periodo mencionado, tiempo durante el cual he de cumplir las indicaciones médicas que se me asignen.

Estoy consciente a través de la información brindada por los autores de las ventajas y desventajas como: efectos adversos y contraindicaciones detallados al final de esta acta, los cuales podrían producir efectos diversos sobre la salud de mi menor hijo(a); así mismo me comprometo a seguir el régimen terapéutico establecido. Se guardará total anonimato y reserva de la información vertida, estando de acuerdo con su contenido y manejo para fines estrictamente científicos y académicos.

ADVERTENCIA:

a. VENTAJAS: El empleo de la combinación de SALBUTAMOL INHALADO MÁS BROMURO DE IPRATROPIO como terapia en el manejo convencional de la crisis moderada de asma puede ofrecer al paciente los siguientes beneficios:

- Puede ayudar a disminuir su estancia en emergencia y la frecuencia de hospitalizaciones acortando el tiempo de separación del paciente de su familia.
- Al disminuir su estancia reduciría los gastos inherentes al periodo de hospitalización disminuyendo los costos de su permanencia en el hospital.
- Disminuiría el uso prolongado de terapias adicionales

b. DESVENTAJAS:

El empleo de la combinación Salbutamol más bromuro de Ipratropio puede ocasionar durante el tiempo de uso pero que no son diferentes de la terapia usual con salbutamol solo. Presencia de efectos adversos como: náuseas y temblores.

Dando conformidad a lo anterior, firmo el presente consentimiento.

- Nombre del paciente:
DNI:
Dirección:

- Nombre del apoderado
DNI:
Dirección:

- Nombre del testigo N.º 1:
DNI:
Dirección:

- Nombre del testigo N.º 2:
DNI:
Dirección:

- Nombre del investigador:
DNI:
Dirección:

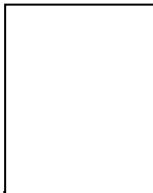
- Fecha actual:

FIRMA DEL APODERADO

DNI:



HUELLA DEL APODERADO



HUELLA DEL MENOR

DNI del menor:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

DNI:



HUELLA DEL INVESTIGADOR

FIRMA DEL TESTIGO

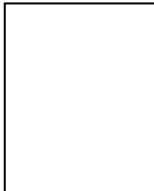
DNI:



HUELLA DEL TESTIGO

FIRMA DEL TESTIGO

DNI:



HUELLA DEL TESTIGO